

两株天麻内生曲霉共培养的次生代谢产物*

崔清雅, 招展涛, 李磊, 周启朗, 曾静, 唐贵华

中山大学药学院, 广东 广州 510006

摘要: 采用大米培养基对两株天麻内生曲霉 *Aspergillus* sp. TMw 与 *A. flavus* TM1 进行共培养, 利用层析技术对发酵产物进行分离纯化, 通过现代波谱学技术进行结构鉴定。从中分离得到 11 个已知化合物, 分别为 ditryptophenaline (1)、cyclo-(*N*-methylphenylalanyltryptophenyl) (2)、1, 3, 9-trimethyluric acid (3)、曲酸 (4)、methyl 5-(hydroxymethyl)furan-3-carboxylate (5)、 β -谷甾酮 (6)、phomaligol A (7)、phomapyrone C (8)、双酚 A (9)、对羟基苯甲醛 (10) 和 4-(2-乙氧基乙基)苯酚 (11)。对化合物 1~11 采用 CCK-8 法进行细胞毒性测试, 结果显示化合物 1 对非小细胞肺癌细胞 H1975 具有细胞毒性, IC_{50} 值为 $(11.69 \pm 1.56) \mu\text{mol/L}$, 其余化合物的活性较弱或无细胞毒性。

关键词: 内生真菌; 曲霉菌; 共培养; 次生代谢产物; 细胞毒

中图分类号: O629.9 文献标志码: A 文章编号: 2097-0137(XXXX)XX-0001-06

Secondary metabolites from co-culture of two endophytic *Aspergillus* strains from *Gastrodia elata*

Cui Qingya, Zhao Zhantao, Li Lei, Zhou Qilang, Zeng Jing, Tang Guihua

School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China

Abstract: The co-culture of *Aspergillus* sp. TMw and *A. flavus* TM1, two endophytic fungi isolated from *Gastrodia elata*, was carried out using rice medium. The fermentation products were isolated and purified by chromatographic techniques, and their structures were identified by modern spectroscopic methods. A total of 11 known compounds were obtained, namely ditryptophenaline (1), cyclo-(*N*-methylphenylalanyltryptophenyl) (2), 1, 3, 9-trimethyluric acid (3), kojic acid (4), methyl 5-(hydroxymethyl)furan-3-carboxylate (5), β -sitostenone (6), phomaligol A (7), phomapyrone C (8), bisphenol A (9), 4-hydroxybenzaldehyde (10), and 4-(2-ethoxyethyl)phenol (11). The cytotoxic activities of compounds 1-11 were evaluated using the CCK-8 method. The results showed that only compound 1 exhibited cytotoxicity against non-small cell lung cancer cell line H1975 with an IC_{50} value of $(11.69 \pm 1.56) \mu\text{mol/L}$, while other compounds exhibited weaker or no cytotoxic activity.

Key words: endophytic fungi; *Aspergillus*; co-culture; secondary metabolites; cytotoxicity

植物内生真菌是发现新颖活性天然产物的重要源泉 (Gunatilaka, 2006)。大量研究证实, 内生真菌所产生的次生代谢产物在结构上展现出高度多样性, 具体包括聚酮、生物碱、甾体、肽类及萜类等

多种类型。其中, 部分聚酮和生物碱类化合物可显著抑制肿瘤生长, 某些萜类和肽类化合物具有抗菌与抗病毒作用, 此外还发现了具有抗氧化活性的甾体等成分。这些活性次级代谢产物已成为发现药

* 收稿日期: 2026-05-12

录用日期: 2026-06-22

网络首发日期: 2026-09-XX

基金项目: 广州市科技计划项目 (2024B03J1322); 广东省科技计划项目 (2023A1111120025)

作者简介: 崔清雅 (2001 年生), 女; 研究方向: 天然药物化学; E-mail: cuiqy5@mail2.sysu.edu.cn

通信作者: 唐贵华 (1983 年生), 男; 研究方向: 天然药物化学; E-mail: tanggh5@mail.sysu.edu.cn

全文阅读



ZR20260127

物先导化合物和新型生物活性分子的重要宝库之一(Techaoei et al., 2020; Lacerda et al., 2022; Sharaf et al., 2022; Evidente et al., 2014)。然而,在常规单一菌株纯培养条件下,大量沉默型生物合成基因簇难以表达,限制了其代谢潜力的挖掘。微生物共培养技术通过模拟自然环境中菌株间的化学相互作用,可有效激活沉默代谢通路,诱导产生单一培养下无法获得的次生代谢产物,已成为天然产物研究领域的重要策略(Tironi et al., 2024)。

曲霉菌(*Aspergillus*)作为丝状真菌的代表性属之一,因其次级代谢产物种类丰富、代谢调控机制相对明晰,长期以来是天然产物研究的重要对象(El-Hawary et al., 2020)。黄曲霉(*A. flavus*)作为曲霉属的模式种之一(Adjovi et al., 2025),其次生代谢研究长期以来主要聚焦于黄曲霉毒素的生物合成与调控机制,而作为内生菌在药用植物体内产生的其他类型次生代谢产物则鲜少受到关注。

本课题组长期专注于植物及特殊生境来源真菌的活性次级代谢产物的发现(Li et al., 2026; 付一凡等, 2026; 卢清仁等, 2025; 陈佳倩等, 2025)。前期我们对一株分离自天麻的内生真菌 *Penicillium ferraniaense* GE-7 进行了次生代谢产物的研究,从

中发现了具有细胞毒活性的生物碱类成分(Wang et al., 2025)。在此基础上,本研究改变以往单一菌株的培养模式,对从天麻中分离的两种内生曲霉(*A. flavus* TM1 与 *Aspergillus* sp. TMw)进行共培养,并系统分析其代谢产物的多样性和潜在的生物活性。最终通过化学手段共分离鉴定出 11 个化合物(图 1),并发现化合物 1 对非小细胞肺癌细胞表现出较强的细胞毒活性。

本研究探索了天麻来源的同属内生真菌(如曲霉属)共培养激活新颖次生代谢产物的潜力,为天麻内生真菌资源及曲霉属真菌天然产物的深度开发提供了新思路 and 实验依据。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Waters-Micromass Q-TOF 电喷雾质谱仪(沃特世); Shimadzu UV-1750 紫外检测器(岛津); ALPHA II 红外分光光度计(布鲁克); Avance III 400/500 MHz 核磁共振仪(布鲁克); MLS-3781L-PC 高压蒸汽灭菌器(松下); Synergy H1 酶标仪(安捷伦); MCO-18AIC 二氧化碳培养箱(三洋)。

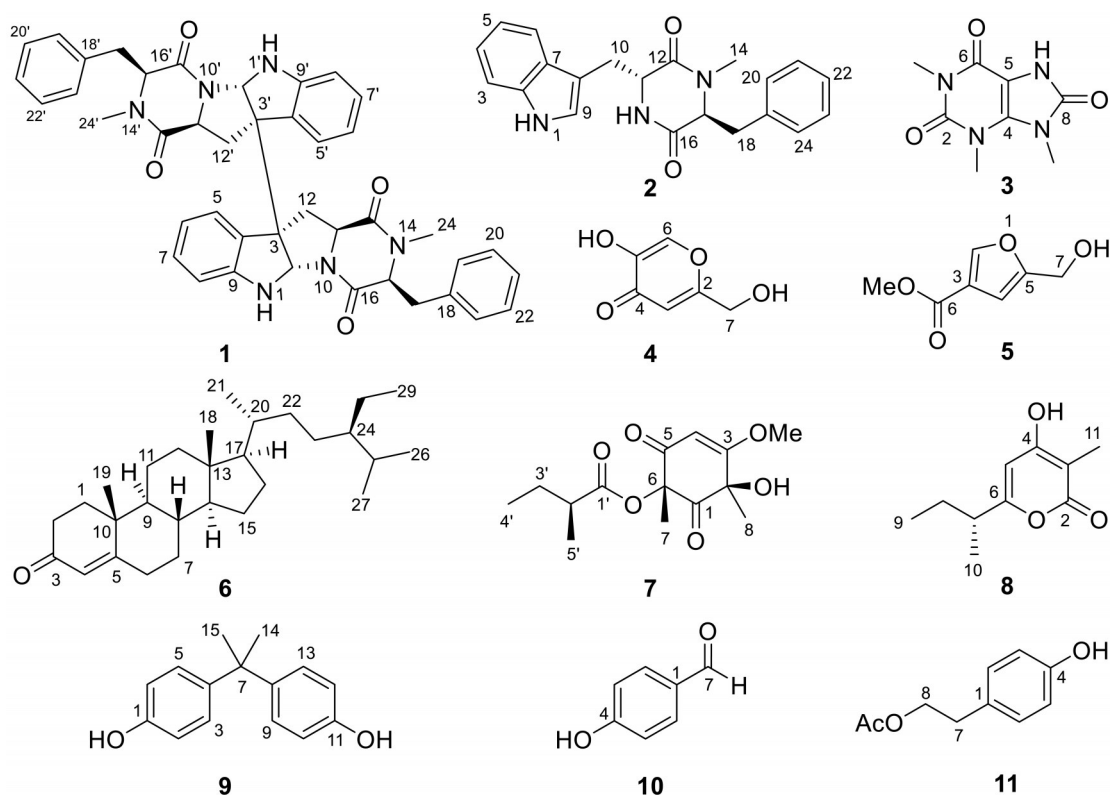


图 1 化合物 1~11 的结构

Fig. 1 The structure of compounds 1-11

马铃薯葡萄糖琼脂培养基(PDA, 环凯微生物);柱层析正相硅胶(青岛海洋化工);凝胶填料(20~150 μm , 通用电气);反相硅胶(默克)。CCK-8 试剂盒(批号: 22210345, 北京索莱宝科技有限公司);DMSO(批号: 67-68-4, 纯度 $\geq 99\%$, 安倍医疗);吉非替尼(国药准字 J20180014, 规格: 0.25 g)购自无锡阿斯利康制药有限公司。

1.2 菌株来源

真菌菌株 TM1 和 TMw 均从新鲜天麻中分离得到。根据其 ITS 序列分析(GenBank 登录号分别为 MT645322.1 和 MT645617.1), 两株菌株由擎科生物技术有限公司分别鉴定为黄曲霉菌 *A. flavus* 和曲霉属真菌 *Aspergillus* sp.。菌株保存于中山大学药学院。

1.3 共培养条件

将两种真菌 TM1 和 TMw 分别接种于 PDA 平板上(1 L 蒸馏水含 24 g 马铃薯葡萄糖干粉和 18 g 琼脂粉), 于 28 $^{\circ}\text{C}$ 条件下活化。7 d 后, 将菌丝体接种于灭菌的 PDB 液体培养基中(100 mL 蒸馏水含 2.4 g 马铃薯葡萄糖干粉), 再置于恒温振荡培养器中(28 $^{\circ}\text{C}$, 180 r/min)培养 3 d, 获得种子液。将两种种子液按 1:1 的比例(各取 5 mL), 同时接入灭菌处理的大米固态培养基(120 瓶, 每瓶约 100 g 大米和 100 mL 蒸馏水)中, 在 28 $^{\circ}\text{C}$ 下培养 28 d。

1.4 发酵物的提取与成分分离

将共培养后的大米发酵物适度粉碎后, 再用乙酸乙酯进行超声提取并浓缩, 得到 107 g 粗浸膏。接着把粗浸膏加到 200~300 目的正相硅胶色谱柱中, 以 PE:EA 体系(200:1 $\rightarrow$ 0:1, 体积比)梯度洗脱, 获得 13 个粗组分(Frs. A~M)。Fr. C 依次经凝胶色谱柱(MeOH)和正相硅胶色谱柱[流动相体系为 DCM:MeOH(100:1 $\rightarrow$ 30:1, 体积比)]纯化后得到化合物 2(12 mg)、6(100 mg)和 4(120 mg)。Fr. F 依次用正相硅胶色谱柱[流动相体系为 DCM:MeOH(100:1 $\rightarrow$ 20:1, 体积比)]和半制备高效液相色谱[Nanochrom 250 mm $\times$ 10 mm, S-5 μm , 3 mL/min, H_2O :ACN=3:2(体积比)]进行纯化, 得到化合物 10(11 mg, t_{R} =5.3 min)和 11(2 mg, t_{R} =8.0 min)。Fr. G 依次经正相硅胶色谱柱[流动相体系为 DCM:MeOH(50:1 $\rightarrow$ 10:1, 体积比)]、凝胶色谱柱(MeOH)和半制备高效液相色谱[Nanochrom 250 mm $\times$ 10 mm, S-5 μm , 3 mL/min, H_2O :ACN=1:1(体积比)]分离, 得到化合物 7(2 mg, t_{R} =5.1 min)、8(4 mg, t_{R} =7.5 min)和 9(11 mg, t_{R} =6.1 min)。Fr. K 依次经正相硅胶色谱柱[流动相

体系为 DCM:MeOH(100:1 $\rightarrow$ 10:1, 体积比)]和半制备高效液相色谱[YMC-pack ODS-A, 250 mm $\times$ 10 mm, S-5 μm , 3 mL/min, H_2O :ACN=11:9(体积比)]洗脱, 得到化合物 1(18 mg, t_{R} =10.0 min)。Fr. M 反复经 C_{18} 反相硅胶色谱柱[流动相体系为 MeOH: H_2O (3:7 $\rightarrow$ 10:0, 体积比)]、正相硅胶色谱柱[流动相体系为 DCM:MeOH(50:1 $\rightarrow$ 10:1, 体积比)]、凝胶色谱柱(MeOH)和半制备高效液相色谱[Nanochrom 250 mm $\times$ 10 mm, S-5 μm , 3 mL/min, H_2O :ACN=2:1(体积比)]分离纯化, 得化合物 3(12 mg, t_{R} =10.2 min)和 5(62 mg, t_{R} =5.0 min)。

1.5 化合物的细胞毒性评价

采用 CCK-8 法评估 11 个化合物对 H1975 细胞株的毒性作用。首先, 将处于对数生长期的非小细胞肺癌细胞消化后, 接种于 96 孔板(每孔 3×10^3 个细胞), 将接种好的细胞在培养箱(温度 37 $^{\circ}\text{C}$ 、 CO_2 体积分数 5%)中培养过夜。次日进行加药处理: 实验组药物初始浓度设置为 40 $\mu\text{mol/L}$, 采用二倍稀释法配制 6 个浓度梯度, 每个浓度设 3 个复孔; 同时设立 DMSO 溶剂对照组和吉非替尼阳性药物对照组。继续培养 72 h, 随后加入 10 μL CCK-8 溶液, 继续培养 1.5 h。最后测定各孔的吸光度值(测定波长为 450 nm), 均测定 3 次。化合物的半数抑制浓度(IC_{50})值由 Prism 9.0 软件分析计算得出。

2 结果与讨论

2.1 化合物结构鉴定

化合物 1: 白色针状结晶, 分子式为 $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_4$, MS(m/z 693.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$), [α] $_{\text{D}}^{20}$ -130.5(c 0.2, MeOH)。该化合物的核磁数据为: ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ_{H} 7.55(4H, dd, $J=8.1, 6.3$ Hz, H-20/22/20'/22'), 7.49(2H, d, $J=8.1$ Hz, H-21/21'), 7.14(4H, d, $J=6.3$ Hz, H-19/23/19'/23'), 7.06(2H, dd, $J=7.6, 7.5$ Hz, H-6/6'), 6.96(2H, d, $J=7.6$ Hz, H-5/5'), 6.69(2H, dd, $J=7.6, 7.5$ Hz, H-7/7'), 6.54(2H, d, $J=7.6$ Hz, H-8/8'), 4.81(2H, s, H-2/2'), 4.25(2H, d, $J=4.2$ Hz, H-15/15'), 3.65(2H, dd, $J=4.8, 12.1$ Hz, H-11/11'), 3.52(2H, dd, $J=4.2, 14.3$ Hz, H-17a/17a'), 3.24(2H, dd, $J=4.2, 14.3$ Hz, H-17b/17b'), 3.02(6H, s, H-24/24'), 2.00(2H, m, H-12a/12a'), 1.66(2H, m, H-12b/12b'); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ_{C} 165.5(C-13/13'), 164.1(C-16/16'), 150.3(C-9/9'), 134.6(C-18/18'), 129.8(C-6/6'), 129.50(C-20/22/20'/22'), 129.4(C-19/23/19'/23'), 128.1(C-21/21'), 126.6

(C-4/4'), 125.9(C-5/5'), 119.1(C-7/7'), 109.8(C-8/8'), 78.8(C-2/2'), 63.3(C-15/15'), 59.1(C-3/3'), 58.7(C-11/11'), 36.3(C-17/17'), 36.1(C-12/12'), 32.7(C-24/24')。上述数据与 Ma et al. (2022) 报道基本相符, 因此鉴定化合物 **1** 为 ditryptophenaline。

化合物 2: 白色粉末, 分子式为 $C_{21}H_{23}N_3O_2$, MS (m/z 350.2 $[M+H]^+$), $[\alpha]_D^{20}$ -34.4 (c 0.6, MeOH)。该化合物的核磁数据为: 1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ_H 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-6), 7.40 (1H, d, $J=7.5$ Hz, H-3), 7.33 (2H, dd, $J=7.8, 7.6$ Hz, H-21/23), 7.19 (1H, d, $J=7.8$ Hz, H-22), 7.19 (2H, m, H-4/5), 7.11 (1H, m, H-9), 6.76 (2H, d, $J=7.6$ Hz, H-20/24), 4.22 (1H, t, $J=4.0$ Hz, H-11), 4.09 (1H, m, H-15), 3.22 (1H, d, $J=4.0$ Hz, H-10a), 3.18 (1H, d, $J=4.4$ Hz, H-18a), 3.13 (3H, s, H-14), 2.22 (1H, m, H-10b), 2.00 (1H, m, H-18b); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ_C 165.9 (C-16), 165.8 (C-12), 136.6 (C-2), 135.1 (C-19), 130.6 (C-20/24), 129.1 (C-21/23), 127.9 (C-7), 126.5 (C-22), 123.6 (C-9), 122.7 (C-4), 120.0 (C-5), 118.9 (C-6), 111.5 (C-3), 110.2 (C-8), 63.3 (C-15), 55.4 (C-11), 36.9 (C-18), 33.3 (C-14), 31.1 (C-10)。上述数据与 Ma et al. (2022) 报道基本相符, 因此鉴定化合物 **2** 为 cyclo-(*N*-methylphenylalanyltryptophenyl)。

化合物 3: 白色粉末, 分子式为 $C_8H_{10}N_4O_3$, MS (m/z 211.1 $[M+H]^+$)。该化合物的核磁数据为: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 3.52 (3H, s, *N*-Me), 3.38 (3H, s, *N*-Me), 3.09 (3H, s, *N*-Me); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ_C 152.4 (C-6), 151.8 (C-8), 150.6 (C-2), 136.8 (C-4), 97.3 (C-5), 31.1 (*N*-3-Me), 29.5 (*N*-9-Me), 28.0 (*N*-1-Me)。上述数据与 Ngoc et al. (2024) 报道基本相符, 因此鉴定化合物 **3** 为 1,3,9-trimethyluric acid。

化合物 4: 无色针状晶体, 分子式为 $C_6H_6O_4$, MS (m/z 143.0 $[M+H]^+$)。该化合物的核磁数据为: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 9.05 (1H, s, 5-OH), 8.01 (1H, s, H-6), 6.34 (1H, s, H-3), 5.67 (1H, t, $J=5.6$ Hz, 7-OH), 4.29 (2H, d, $J=5.6$ Hz, H-7); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ_C 174.1 (C-4), 168.2 (C-2), 145.8 (C-5), 139.3 (C-6), 109.9 (C-3), 59.5 (C-7)。上述数据与 Ying et al. (2012) 报道基本相符, 因此鉴定化合物 **4** 为曲酸。

化合物 5: 白色粉末, 分子式为 $C_7H_8O_4$, MS (m/z 157.0 $[M+H]^+$)。该化合物的核磁数据为: 1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ_H 8.01 (1H, s, H-2), 6.49 (1H, s, H-4), 4.42 (2H, s, H-7), 3.75 (3H, s, 6-OMe); ^{13}C NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ_C 176.6 (C-6),

170.9 (C-5), 149.7 (C-3), 140.5 (C-2), 111.5 (C-4), 61.1 (C-7), 57.0 (6-OMe)。上述数据与 Evidente et al. (2009) 报道基本相符, 因此鉴定化合物 **5** 为 methyl 5-(hydroxymethyl)furan-3-carboxylate。

化合物 6: 白色粉末, 分子式为 $C_{29}H_{48}O$, MS (m/z 413.4 $[M+H]^+$), $[\alpha]_D^{20}$ +89.9 (c 10.1, MeOH)。该化合物的核磁数据为: 1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ_H 5.68 (1H, s, H-4), 1.15 (3H, s, H-19), 0.90~0.75 (12H, m, H-21/26/27/29), 0.68 (3H, s, H-18); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ_C 199.5 (C-3), 171.6 (C-5), 123.7 (C-4), 56.0 (C-17), 55.9 (C-14), 53.8 (C-9), 45.8 (C-24), 42.4 (C-13), 39.6 (C-10), 38.6 (C-12), 36.1 (C-1), 35.7 (C-22), 35.6 (C-8), 34.0 (C-2), 33.9 (C-6), 32.9 (C-7), 32.1 (C-20), 29.1 (C-25), 28.2 (C-16), 26.0 (C-23), 24.2 (C-15), 23.1 (C-28), 21.0 (C-11), 19.8 (C-27), 19.0 (C-21), 18.7 (C-19), 17.4 (C-26), 12.0 (C-18), 11.9 (C-29)。上述数据与 Prachayasittikul et al. (2009) 报道基本相符, 因此鉴定化合物 **6** 为 β -谷甾酮。

化合物 7: 棕色油状, 分子式为 $C_{14}H_{20}O_6$, MS (m/z 285.1 $[M+H]^+$), $[\alpha]_D^{20}$ +67.6 (c 0.23, MeOH)。该化合物的核磁数据为: 1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ_H 5.56 (1H, s, H-4), 3.86 (3H, s, 3-OMe), 2.49 (1H, m, H-2'), 1.72 (1H, m, H-3'a), 1.69 (3H, s, H-7), 1.65 (3H, s, H-8), 1.49 (1H, m, H-3'b), 1.16 (3H, d, $J=7.0$ Hz, H-5'), 0.95 (3H, t, $J=7.5$ Hz, H-4'); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ_C 202.8 (C-1), 191.9 (C-5), 176.0 (C-1'), 173.3 (C-3), 100.1 (C-4), 81.3 (C-6), 73.7 (C-2), 57.0 (C-12), 40.0 (C-2'), 26.8 (C-3'), 24.2 (C-8), 23.5 (C-7), 16.3 (C-5'), 11.5 (C-4')。上述数据与张媛媛等 (2025) 报道基本相符, 因此鉴定化合物 **7** 为 phomaligol A。

化合物 8: 白色针状结晶, 分子式为 $C_{10}H_{14}O_3$, MS (m/z 183.1 $[M+H]^+$), $[\alpha]_D^{20}$ +18.7 (c 0.10, MeOH)。该化合物的核磁数据为: 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ_H 5.99 (1H, s, H-5), 2.44 (1H, m, H-7), 1.95 (3H, s, H-11), 1.69 (1H, dq, $J=14.3, 7.3$ Hz, H-8a), 1.51 (1H, dq, $J=14.0, 6.8$ Hz, H-8b), 1.18 (3H, d, $J=7.0$ Hz, H-10), 0.86 (3H, dd, $J=7.3, 6.8$ Hz, H-9); ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ_C 167.2 (C-4), 165.1 (C-6), 164.7 (C-2), 99.1 (C-5), 98.7 (C-3), 39.8 (C-7), 27.5 (C-8), 17.9 (C-10), 11.7 (C-9), 8.2 (C-11)。上述数据与张宇等 (2017) 报道基本相符, 因此鉴定化合物 **8** 为 phomapyrone C。

化合物 9: 无色油状, 分子式为 $C_{15}H_{16}O_2$, MS (m/z 229.1 $[M+H]^+$)。该化合物的核磁数据为: 1H NMR

(500 MHz, Methanol- d_4) δ_{H} 7.01 (4H, m, H-2/6/10/12), 6.64 (4H, m, H-3/5/9/13), 1.56 (6H, s, H-14/15); ^{13}C NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ_{C} 156.0 (C-4/8), 143.5 (C-1/11), 128.7 (C-2/6/10/12), 115.5 (C-3/5/9/13), 42.5 (C-7), 31.7 (C-14/15)。上述数据与白玛央宗等(2023)报道基本相符,因此鉴定化合物**9**为双酚A。

化合物 10: 白色针状结晶, 分子式为 $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$, MS(m/z 123.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。该化合物的核磁数据为: ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ_{H} 9.86 (1H, s, H-7), 7.80 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-2/6), 6.96 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-3/5); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ_{C} 191.1 (C-7), 161.8 (C-4), 132.5 (C-2, 6), 130.0 (C-3, 5), 116.1 (C-1)。上述数据与张志国等(2006)报道基本相符,因此鉴定化合物**10**为对羟基苯甲醛。

化合物 11: 白色粉末, 分子式为 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$, MS(m/z

181.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。该化合物的核磁数据为: ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ_{H} 7.08 (2H, d, $J=8.1$ Hz, H-2/6), 6.77 (2H, d, $J=8.1$ Hz, H-3/5), 4.23 (2H, t, $J=7.1$ Hz, H-8), 2.86 (2H, t, $J=7.1$ Hz, H-7), 2.04 (3H, s, 8-OAc); ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ_{C} 169.5 (8-OAc), 154.9 (C-4), 130.2 (C-1), 130.2 (C-2/6), 115.5 (C-3/5), 65.3 (C-8), 34.3 (C-7), 21.1 (8-OAc)。上述数据与钟晋谦等(2021)报道基本相符,因此鉴定化合物**11**为4-(2-乙氧基乙基)苯酚。

2.2 细胞毒活性结果

初步检测了化合物**1**~**11**对H1975细胞株的细胞毒活性(图2)。发现ditryptophenaline(**1**)展现出与阳性对照吉非替尼[IC_{50} 值为(10.44 $\pm$ 0.44) $\mu\text{mol/L}$]相当的细胞毒活性,其 IC_{50} 值为(11.69 $\pm$ 1.56) $\mu\text{mol/L}$,其余化合物在20 $\mu\text{mol/L}$ 初筛浓度下无毒或微毒。

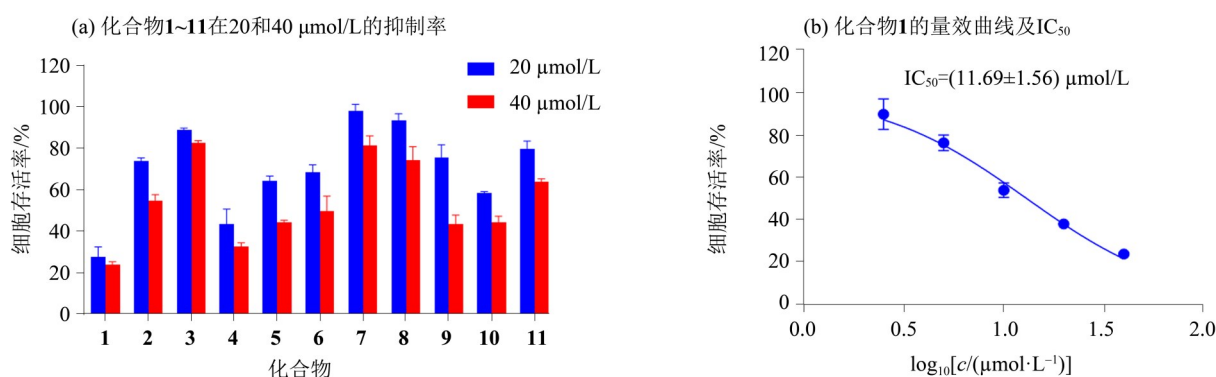


图2 化合物**1**~**11**对H1975细胞体外抗增殖影响

Fig. 2 Effects of compounds **1**~**11** on the *in vitro* anti-proliferation of H1975 cells

3 结 语

本文从天麻内生曲霉 *Aspergillus* sp. TMw 和 *A. flavus* TM1 的大米共培养产物中分离鉴定出 11 个已知化合物, 包括 ditryptophenaline (**1**)、cyclo-(*N*-methylphenylalanyltryptophenyl)(**2**)、1,3,9-trimethyluric acid(**3**)、曲酸(**4**)、methyl 5-(hydroxymethyl) furan-3-carboxylate(**5**)、 β -谷甾酮(**6**)、phomaligol A(**7**)、phomapyrone C(**8**)、双酚A(**9**)、对羟基苯甲醛(**10**)和4-(2-乙氧基乙基)苯酚(**11**)。上述化合物虽均为已知化合物,但已有文献报道其中

部分化合物具有多种生物活性。例如,化合物**3**具有细胞毒性和抗菌活性(Ngoc et al., 2024);化合物**4**具有显著的抗氧化和酪氨酸酶抑制作用(Ying et al., 2012);化合物**5**具有抗真菌活性(Evidente et al., 2009)等。本研究筛选发现,化合物**1**对H1975细胞生长有明显抑制作用,且细胞毒性较强(IC_{50} 值为(11.69 $\pm$ 1.56) $\mu\text{mol/L}$)。本研究揭示了该共培养体系的代谢产物组成,并表明共培养策略可有效产生抗非小细胞肺癌的活性分子 ditryptophenaline,也为该化合物的获取提供了新的菌株组合来源。

参考文献:

白玛央宗,胡义考,袁昊,等,2023. 东方草莓匍匐茎化学成分及其神经保护活性[J]. 中成药,45: 2579-2584.

陈佳倩,崔清雅,吴雷名,等,2025. 圆叶乌柏的化学成分[J]. 中山大学学报(自然科学版中英文),64(3): 1-11.

- 付一凡,黄鑫,王焱,等,2026. 凤庆滇红茶茶毫的化学成分[J]. 中山大学学报(自然科学版中英文),65(1): 111-115.
- 卢清仁,吴雷名,翁汉桩,等,2025. 南海表层真菌 *Aspergillus versicolor* NJF3 的次生代谢产物[J]. 中山大学学报(自然科学版中英文),64(3): 19-25.
- 张宇,孔凡栋,马青云,等,2017. 海洋真菌 *Aspergillus* sp. SCS-KFD03 化学成分研究[J]. 中国海洋药物, 36: 15-21.
- 张媛媛,赵雨轩,朱倩雅,等,2025. 海洋真菌 *Aspergillus* sp. BBW 次级代谢产物及抗弧菌活性研究[J]. 中国海洋药物,44: 50-54.
- 张志国,吕泰省,姚庆强,2006. 何首乌中的非蒽醌类化学成分[J]. 中国中药杂志,31: 1027-1029.
- 钟晋谦,陈玉婵,陈闪冲,等,2021. 深海真菌 *Neoroussocella* sp. 固体发酵物中次生代谢产物及其生物活性研究[J]. 天然产物研究与开发,33: 1165-1171.
- Adjovi Y C S, Fossou J P M, Ahehinnou U H, 2025. A silent killer in the word: Review on *Aspergillus flavus* strains[J]. Toxicon, 255: 108225.
- El-Hawary S S, Mohammed A S, Abdelmohsen U R, et al, 2020. Endophytic *Aspergillus* species as a source of bioactive compounds: a review [J]. RSC Adv, 10: 22058-22079.
- Evidente A, Cristinzio G, Punzo B, et al, 2009. Flufuran, an antifungal 3,5-disubstituted furan produced by *Aspergillus flavus* Link[J]. Chem Biodivers, 6: 328-334.
- Evidente A, Kornienko A, Cimmino A, et al, 2014. Fungal metabolites with anticancer activity [J]. Nat Prod Rep, 31: 617-627.
- Gunatilaka A L, 2006. Natural products from plant-associated microorganisms: Distribution, structural diversity, bioactivity, and implications of their occurrence [J]. J Nat Prod, 69: 509-526.
- Lacerda I C, Polonio J C, Golias H C, 2022. Endophytic fungi as a source of antiviral compounds: A review [J]. Chem Biodivers, 19: e202100971.
- Li L, Zhu X Y, Zhu J Y, et al, 2026. Penispirolactam and penipyrroloindole, two unusual polycyclic indole diterpenoids with anti-hepatic fibrosis activity from the endophytic fungus *Penicillium janthinellum* H-6 [J]. Chin Chem Lett,37: 111161.
- Ma J, Lu C, Tang Y, et al, 2022. Phytotoxic metabolites isolated from *Aspergillus* sp., an endophytic fungus of *Crassula arborescens*[J]. Molecules, 27: 7710.
- Ngoc N T, Quang T H, Han T T H, et al, 2024. Cytotoxic and antimicrobial metabolites from the marine-derived fungus *Aspergillus* sp. OPR23-FS01 [J]. Phytochem Lett, 61: 29-34.
- Prachayasittikul S, Suphamong S, Worachartcheewan A, et al, 2009. Bioactive metabolites from *Spilanthes acmella* Murr.[J]. Molecules, 14: 850-867.
- Sharaf M H, Abdelaziz A M, Kalaba M H, et al, 2022. Antimicrobial, antioxidant, cytotoxic activities and phytochemical analysis of fungal endophytes isolated from *Ocimum basilicum* [J]. Appl Biochem Biotechnol, 194: 1271-1289.
- Techaoei S, Jirayuthcharoenkul C, Jarmkom K, et al, 2020. Chemical evaluation and antibacterial activity of novel bioactive compounds from endophytic fungi in *Nelumbo nucifera*[J]. Saudi J Biol Sci, 27: 2883-2889.
- Tironi L S, Carletto L B, Silva E O, et al, 2024. Endophytic fungi co-culture: An alternative source of antimicrobial substances[J]. Microorganisms, 12: 2413.
- Wang Y, Song S H, Wu L M, et al, 2025. Chemical constituents of *Penicillium ferrariaense* GE-7 and their cytotoxicities[J]. Nat Prod Res, 39: 3915-3922.
- Ying Y M, Shan W G, Liu W H, et al, 2012. Studies on the metabolites of a fungal endophyte *Penicillium* sp. HS-5 from *Huperzia serrata*[J]. Asian J Chem, 25: 1208.

(责任编辑 张 冰)